

Aus der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses
Stuttgart - Bad Cannstatt, Direktor: Prof. Dr. G. Schettler
und der Inneren Abteilung des Elisabethen-Krankenhauses
in Ravensburg, Chefarzt: Privatdozent Dr. H. Huber

Über die essentielle familiäre Hyperlipämie und ihre Vererbung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Manfred Müller-Kluge

aus Sibolga / Sumatra

Mainz 1962

Aus der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses
Stuttgart - Bad Cannstatt, Direktor: Prof. Dr. G. Schettler
und der Inneren Abteilung des Elisabethen-Krankenhauses
in Ravensburg, Chefarzt: Privatdozent Dr. H. Huber

Über die essentielle familiäre Hyperlipämie und ihre Vererbung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von



Manfred Müller-Kluge

aus Sibolga / Sumatra

Mainz 1962

Dekan: Professor Dr. H. Bredt

Referent: Privatdozent Dr. H. Huber

Korreferent: Professor Dr. R. Duesberg

Das Krankheitsbild der essentiellen Hyperlipämie wurde von BÜRGER und GRÜTZ 1932 (4) erstmals beschrieben als hepato-splenomegale Lipoidose mit xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut. (Andere Synonyma: Essentielle Hyperlipidämie, familiäre xanthomatische Hyperlipämie, idiopathische Hyperlipämie mit sekundär eruptiven Xanthomen). Bisher wurden rund 250 Fälle mitgeteilt (Lit. bei 1, 9, 10, 11, 15, 17, 18, 19, 21, 23, 29).

HOLT, AYLWARD und TIMBRES (11) berichteten zum ersten Mal von einer familiären Häufung der Erkrankung. Obwohl seither weitere Fälle von familiärem Auftreten mitgeteilt wurden (1, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 21), konnte der Erbmodus bisher nicht geklärt werden. Die Zahl der Fälle, bei denen in der Verwandtschaft keine Hyperlipämie festgestellt werden konnte, ist bisher noch in der Mehrzahl.

Wir sprechen von Hyperlipämie, wenn eine durch Fettsubstanzen bedingte sichtbare Trübung des Serums vorliegt. Sie ist durch Chylomikronen (neutralfett-reiche Fettröpfchen) verursacht, die nach ALBRINK, MAN und PETERS (2) von einer Konzentration der Neutralfette von 20 mval/l an vorliegen.

Von der essentiellen Hyperlipämie gilt es abzugrenzen: die physiologische alimentäre Hyperlipämie, die nach fetthaltigen Mahlzeiten auftritt, aber spätestens nach 24 Stunden wieder abgeklungen ist, und die sogenannten symptomatischen Hyperlipämien oder sekundären Lipämien, die auftreten können bei einem schlecht eingestellten Diabetes, chronischer Pankreatitis, nephrotischem Syndrom, Glykogenose, Myxödem, toxischen Hepatopathien, Lupus erythematodes, Gicht. Treten Lipämien ohne diese Grundkrankheiten auf, so sprechen wir von essentieller Hyperlipämie.

Klinisches Bild: Kennzeichnend ist die Hyperlipämie. Die milchige Trübung des Serums steigert sich in extremen Fällen bis zu rahmartigem Aussehen. Neben dem Neutralfett sind auch meistens Cholesterin und Phospholipide vermehrt. ALBRINK, MAN und PETERS zeigten, daß diese Erhöhung des Cholesterin- und Phospholipoidspiegels sekundär ist und durch einen einfachen Verteilungsvorgang zwischen Fettphase (im Fettröpfchen) und Wasser-Eiweiß-Lipoid-Phase (im Plasma) erklärt werden kann.

Hautxanthome sind ein häufiges und auffälliges Symptom. Sie liegen intrakutan einzeln oder in Gruppen als gelbe bis rotgelbe Knötchen, sie sind oft von einem entzündlichen roten Hof umgeben und können konfluieren. Bevorzugt sind sie zu finden an den Streckseiten der Extremitäten (besonders an Knie und Ellbogen), an Gesäß, Rücken, Handinnenflächen, relativ selten sind Xanthelasma an den Augenlidern. Auch die Schleimhäute können befallen sein. Die Bildung von Xanthomen ist von einer individuellen Disposition und in einigen Fällen von der Höhe der Lipämie abhängig.

Eine Hepatosplenomegalie läßt sich oft nachweisen. Sie ist Schwankungen unterworfen und nimmt bei fettarmer Ernährung ab. Die Leberfunktionsproben sind meistens normal, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit häufig erhöht. Oft werden Leibschmerzen geklagt, sie treten in unregelmäßigen Abständen auf. Sie werden im Oberbauch lokalisiert und können in Form von heftigen Koliken auftreten. HOLT, AYLWARD und TIMBRES (11) beobachteten solche hochakuten abdominalen Krisen genau: Es traten rasch zunehmende Schmerzen im Epigastrium auf, die ausstrahlten; dabei bestand Übelkeit und Erbrechen. Es trat ein Kollaps auf, die Bauchdecken waren empfindlich, besonders über Leber und Milz, und bretthart. Abdominale und thorakale Venen waren stark gefüllt. Temperaturen bis 40° C, Leukocytose. Der Blutlipidspiegel sank innerhalb der ersten Stunden stark ab. Innerhalb von zwei bis vier Tagen verschwanden die Beschwerden, Leber und Milz erwiesen sich als stark vergrößert. In den folgenden Tagen stieg der Blutlipidspiegel wieder an, Leber- und Milzschwellungen gingen zurück, im gleichen Maße verlor sich die Venenstauung. Solche Attacken traten jeweils dann auf, wenn der Blutlipidspiegel den Wert von 8000 mg% überschritt. Die Autoren erklären das Absinken der Blutfette durch die Einlagerung derselben in Leber und Milz, die dabei auftretenden Schmerzen durch die plötzliche Kapselspannung und die Venenstauung durch eine damit zusammenhängende Störung des Pfortaderkreislaufes.

Ein Fundus hyperlipaemicus läßt sich oft bei hochgradiger Lipämie am Augenhintergrund an den Gefäßen der Retina beobachten (hier fanden HOLT et al. (11) bei ihrem Fall eine kritische Grenze der Blutlipide von 3g%). Dieses Symptom kann bei Absinken des Blutlipidspiegels wieder verschwinden.

Die Blutgerinnungszeit ist bei Hyperlipämie verkürzt, dies konnte bei Normalpersonen nach Fettmahlzeiten, bei essentieller Hyperlipämie schon im Nüchternzustand nachgewiesen werden (26).

Es gibt keinen typischen Urinbefund. Es konnten vereinzelt Cholesterin- (23) und Fettausscheidung (3) im Urin beobachtet werden. Gelegentlich können leichte Hyperglykämien und Glukosurien bestehen, die durch fettarme Diät zum Verschwinden gebracht werden können.

Die Angaben über arteriosklerotische Gefäßveränderungen bei essentieller Hyperlipämie sind nicht einheitlich. Ältere Veröffentlichungen äußern sich nicht hierüber oder betonen, daß Veränderungen an Herz und Gefäßen im Gegensatz zur essentiellen Hypercholesterinämie nicht bestehen sollen. In neuer Zeit jedoch wird auf eindeutige arteriosklerotische Veränderungen am ganzen Gefäßsystem besonders hingewiesen (1, 3, 13, 15, 16, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 29, u.a.).

Die Pathogenese der essentiellen Hyperlipämie ist noch weitgehend ungeklärt. Durch verschiedene Methoden konnte nachgewiesen werden, daß das mit der Nahrung aufgenommene Fett abnorm lange im Serum verbleibt, nach THANNHAUSER (27) sprechen wir von "Retentionshyperlipämie". THANNHAUSER vermutet als Grund für dieses lange Verweilen eine Störung der Fettpassage zwischen Kapillaren und Zellen. Die Ursache hierfür könnte ein defekter Klärungsmechanismus sein, also eine Funktionsstörung der Lipoproteidlipase, die durch Heparin aus verschiedenen Geweben freigesetzt wird. Da ein Mangel an endogenem Heparin wiederholt nicht gefunden wurde, muß man in diesen Fällen einen Defekt der Proteinkomponenten des Klärungsfaktors annehmen. CHAPMAN und KINNEY (5) berichteten über ein Fehlen der Serumlipase. Aus dem unterschiedlichen Ansprechen der Hyperlipämie auf Heparininjektionen ist zu vermuten, daß der essentiellen Hyperlipämie pathogenetisch verschiedene Krankheitsbilder zugrunde liegen.

Als Therapie kommt als symptomatische, aber aussichtsreichste Behandlung eine fettarme Ernährung in Frage. Günstig wirken Öle mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (21). Heparin und ACTH zeigen in manchen Fällen gute Ergebnisse. Mit einer Therapie über längere Zeit erzielt man bessere Resultate als mit einmaliger Injektion. Nach Absetzen der Medikamente pflegt der Serumlipoidspiegel schnell wieder anzusteigen (21).

Im Falle unseres Patienten K., Anton (s. Abb.5) blieb nach einjähriger Therapie mit Depot-Thrombocid der Serumlipoidspiegel über Monate in den Grenzen der Norm. In dieser Zeit wurde nur Diät eingehalten.

Obwohl in einem Fall die Behandlung mit Cholin zu einer Besserung führte, war im allgemeinen die Therapie mit lipotropen Substanzen wie Cholin, Methionin, Lecithin, Lipocaic und ebenso die mit Leberextrakt, Thyroxin und Insulin erfolglos.

In vielen Fällen ist mit allen therapeutischen Maßnahmen eine Normalisierung der Lipoidwerte nicht zu erreichen. Jedoch lassen sich die Symptome der Krankheit sehr gut beeinflussen. So gelingt es durch dauernde fettarme Diät - notfalls kombiniert mit Heparin- und ACTH-Injektionen - Oberbauchkoliken ganz zu vermeiden, Augenhintergrundsveränderungen zu normalisieren, Leber- und Milzvergrößerungen zu verringern und Hautxanthome zum Rückgang oder zum Verschwinden zu bringen.

Die Prognose der Krankheit ist nicht gut. Die größten Gefahren drohen von Seiten der arteriosklerotischen Gefäßveränderungen, die allerdings im Allgemeinen nicht so schwer sind wie bei der essentiellen Hypercholesterinämie. Da die essentielle Hyperlipämie sich in allen Lebensaltern manifestieren kann, hat man früher eine kindliche Form und eine Erwachsenenform unterschieden.

Ausgehend von der Beobachtung, daß die essentielle Hyperlipämie mehrfach bei Geschwistern nachgewiesen werden konnte, wurden Familienuntersuchungen durchgeführt mit dem Ziel, Einblick in die Vererbungsverhältnisse der Erkrankung zu gewinnen.

Familienuntersuchungen

Es wurden in 3 Familien 37 erreichbare Familienmitglieder untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen liefern die Serumlipoidbestimmungen.

Methoden: Die Analysen der Blutlipide werden jeweils am Nüchternserum durchgeführt. Die Lipide werden mit heißem Alkohol-Äther-Gemisch (3:1 nach BLOOR), mindestens im Verhältnis Serum: Alkohol-Äther = 1:20, extrahiert. In diesem Extrakt werden jeweils bestimmt:

1. Gesamtcholesterin und freies Cholesterin nach SCHOENHEIMER und SPERRY (22). Cholesterin-Ester als Differenz.

2. Lipoidphosphor nach FISKE und SUBBAROW (?), daraus Phosphatide berechnet (L-P. x 25).

3. Veresterte Fettsäuren in der Modifikation nach EGGSTEIN.

Aus diesen Werten berechnen sich (vgl. EGGSTEIN (6)):

4. Neutralfette = gesamte veresterte Fettsäuren minus (Summe aus Cholesterin- plus Phosphatidfettsäuren).

5. Gesamtfette = gesamtveresterte Fettsäuren plus Gesamtcholesterin plus (Lipid-Px5,96).

Die Normalwerte im Serum sind folgende:

Gesamtlipide	600-1000 mg%
Gesamt-Cholesterin	160 - 220 mg% (60-75% verestert)
Phospholipide	180 - 250 mg%
gesamte veresterte Fettsäuren	250 - 350 mg% (als Ölsäure)
Neutralfette	bis 200 mg% (als Triolein)

Ergebnisse: Abb. 1 zeigt den Stammbaum der Familie K., er umfaßt 27 Sippenmitglieder, 15 von ihnen leben noch, 12 konnten untersucht werden.

Von den 5 Mitgliedern der P-Generation lebt nur noch Nr. 3. Sie war leider nicht mit einer Untersuchung einverstanden. Anamnestisch war zu erfahren, daß sie jahrelang "Gallenkoliken" hatte, die im Alter abnahmen und mit ungefähr 70 Jahren ganz aufhörten. Nr. 1 und 4 sind die Eltern der F₁-Generation. Nr. 1 hatte Durchblutungsstörungen und Angina pectoris, Gicht, Altersdiabetes, eine über eigroße Geschwulst auf dem Rücken und 5 gleichartige, derbe Geschwülste, etwa kirschgroß, auf der Brust. Von den Eltern der Nr. 1 ist bekannt, daß der Vater Gicht und periphere Durchblutungsstörungen hatte, während die Mutter viele Jahre unter Koliken (?) litt, die im Alter zurückgingen.

Bei den Nachkommen der Nr. 2 und 3 wird auffallend häufig von Leber- und Gallenleiden (Todesursache), Fettunverträglichkeit und Oberbauchbeschwerden berichtet; Xanthelasmen sind von einem Mitglied bekannt.

Die F₁-Generation umfaßt 13 Mitglieder; 3 von ihnen starben im 1. Lebensjahr, eines ist gefallen, eines starb nach jahrelangem Galle- und Leberleiden, als Todesursache wird Lebercirrhose und Lungentumor

angegeben, er hatte ein "schwaches Herz". Von den noch lebenden acht Mitgliedern konnten zwei (Nr. 3 und 9) nicht erreicht werden, es lagen aber Serumuntersuchungen vor. Nr. 5 hat einen Diabetes mellitus und ist psychisch anfällig (Cerebralsklerose?), Nr. 10 lebt in Amerika, es konnte Serum von ihr beschafft werden. Nr. 11 und 13 sind identisch mit den Fällen Kö und So bei SCHETTLER, EGGSTEIN und JOBST (21). Sie zeigten vor Behandlung das Vollbild der essentiellen Hyperlipämie mit starker Serumtrübung, multiplen Xanthomen, Lebervergrößerung, Oberbauchbeschwerden; bei beiden lagen koronare Durchblutungsstörungen vor. Die Therapie bestand außer fettarmer Diät in ACTH und Heparininjektionen. Mit Depot-Thrombocid ließen sich bei den Patienten die Serumwerte zur Norm zurückführen. Auch alle anderen Symptome gingen weitgehend zurück.

Von den 7 Mitgliedern der F_2 -Generation leben noch 6, zwei von ihnen (Nr. 1 und Nr. 4) leben im Ausland und konnten nicht erreicht werden. Von Nr. 7 liegen Serumwerte von 1955 vor (nicht nüchtern).

Abb. 2 zeigt den Stammbaum der Familie S. Er umfaßt 27 Sippenmitglieder, 18 von ihnen sind noch am Leben, 16 konnten untersucht werden.

Von den 4 Mitgliedern der P-Generation leben noch 2. Nr. 1 und 2 sind die Eltern der F_1 -Generation. Von Nr. 1 ist bekannt, daß er eine "Gallenblasenentzündung" hatte, weißliche Hauterscheinungen an Hand und Ellbogen, die sich im Alter verstärkten. Es bestand eine Fettunverträglichkeit, eine Herzverfettung soll zum Tod durch Herzversagen geführt haben. Der Vater von Nr. 1 starb mit 59 Jahren plötzlich an einer unklaren Baucherkkrankung. Der Vater von Nr. 2-4 soll eine Leberverhärtung gehabt haben, die Leber sei beim Sezieren auseinandergebrochen.

5 der 12 Mitglieder der F_1 -Generation sind noch am Leben. Nr. 1, 4, 7 starben im Säuglingsalter, Nr. 2 als Kleinkind an Meningitis, Nr. 9 mit 21 Jahren an Tuberkulose. Nr. 10 und 11 kamen im Krieg und durch Unfall ums Leben.

Nr. 6 zeigt eindeutig die Symptome der essentiellen Hyperlipämie. Das Blutserum ist lipämisch, die Lipoidwerte sind stark erhöht, die Leber ist um gut 2 QF verbreitert, es bestehen deutliche Zeichen einer Coronarsklerose, Leberverfettung und unklare Bauchschmerzen.

Die F_2 -Generation umfaßt 11 Mitglieder, 9 konnten untersucht werden, Nr. 2 war nicht erreichbar, Nr. 11 erst 4 Jahre alt, weswegen die Eltern mit einer Blutentnahme nicht einverstanden waren.

Abb. 3 zeigt den Stammbaum der Familie F; er umfaßt 16 Mitglieder, 12 von ihnen leben noch, 9 konnten untersucht werden.

Die 4 Mitglieder der P-Generation sind nicht mehr am Leben, von den Nachkommen konnte nichts Wesentliches aus ihrem Leben in Erfahrung gebracht werden. Ein Bruder von P/1 starb mit 56 Jahren nach einem kalten Trunk in großer Hitze, der zweite Bruder im Alter von 88 Jahren an Altersschwäche.

Von den 5 Mitgliedern der F_1 -Generation konnten 4 untersucht werden, Nr. 5 war mit einer Untersuchung nicht einverstanden.

In der F_2 -Generation, die 6 Mitglieder zählt, sind Nr. 1 und 2 eineiige Zwillinge, Nr. 6 konnte wie $F_1/5$ nicht untersucht werden.

Nr. 1 hat einen Sohn, er ist der einzige Vertreter der F_3 -Generation.

Abb. 1
Stammbaum der
Sippe K.

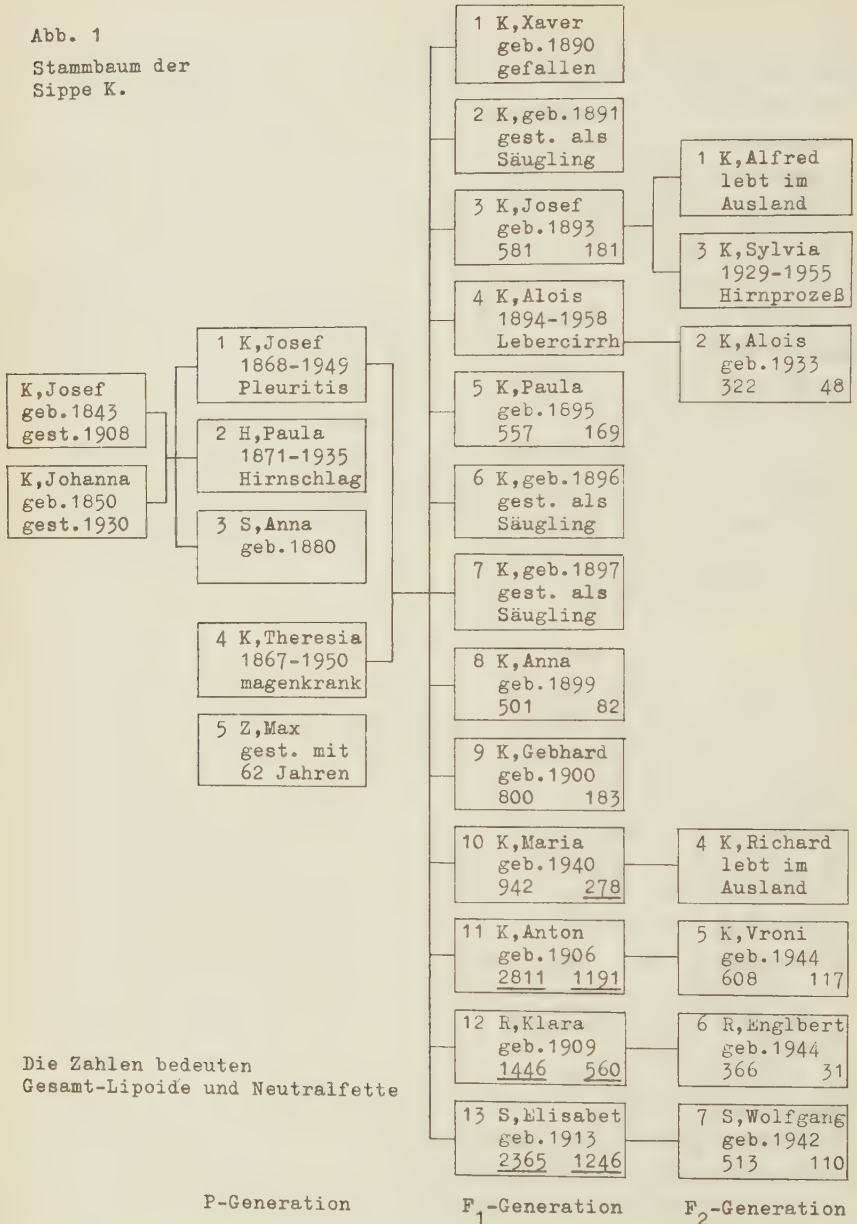
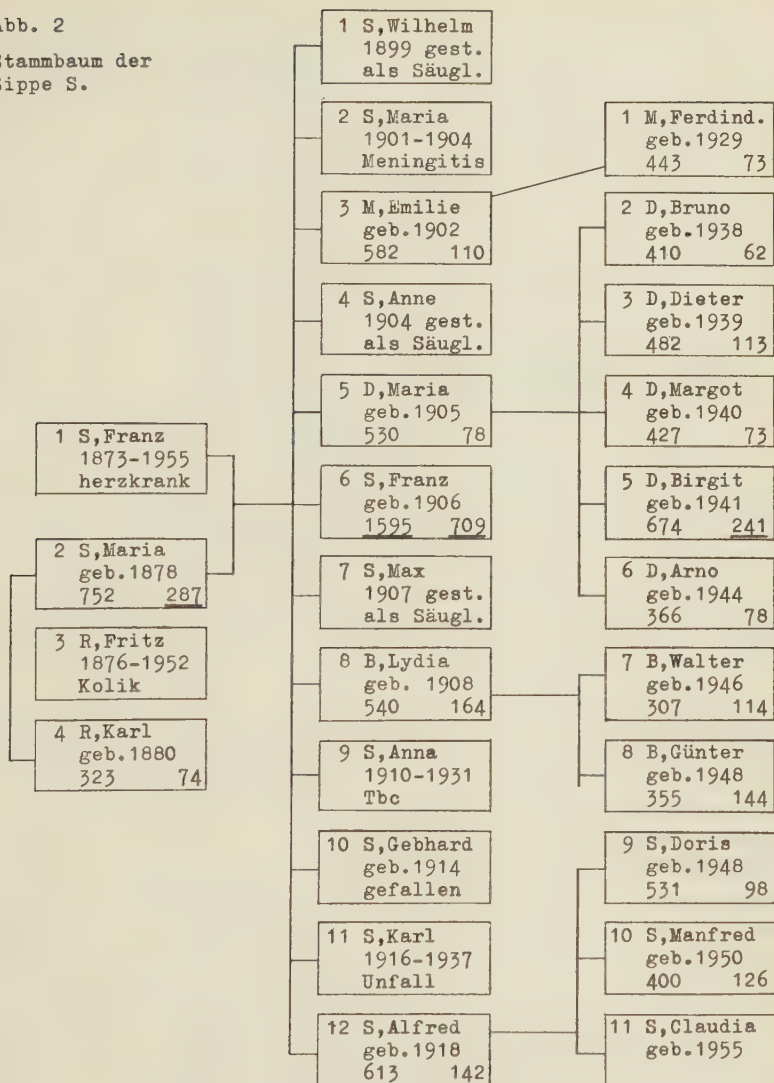


Abb. 2

Stammbaum der
Sippe S.



P-Generation

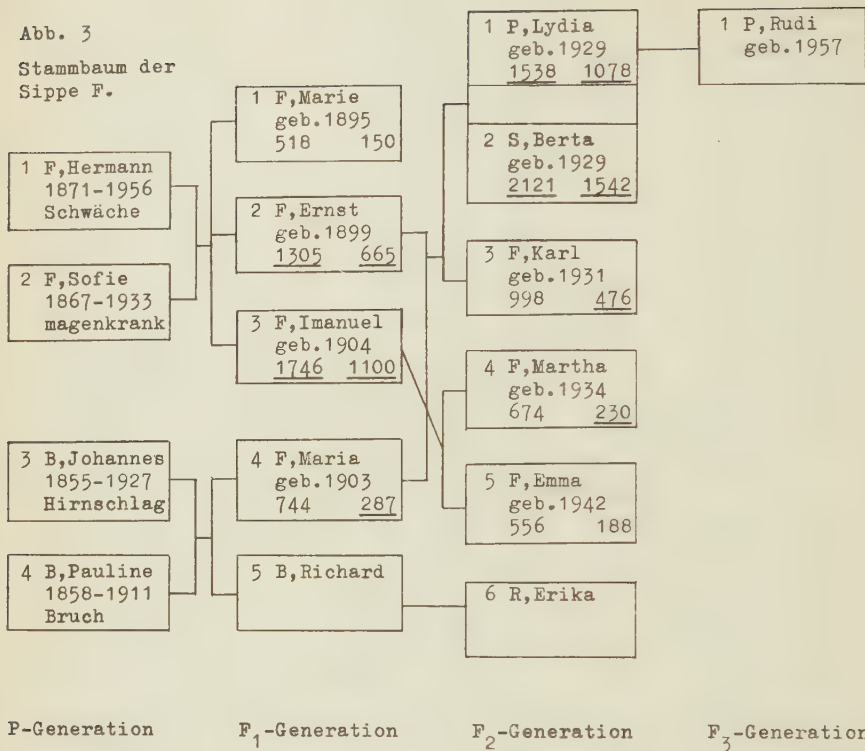
F₁-Generation

F₂-Generation

Die Zahlen bedeuten
Gesamt-Lipoide und Neutralfette

Abb. 3

Stammbaum der
Sippe F.



Die Zahlen bedeuten
Gesamt-Lipoide und Neutralfette

Tab. 1

P-Generation													
Nr	Name	Alt	GesL	NF	Cholesterin			Pho	EstF	RR			
					ges	est	%	fr					
1	K, Josef	mit 65 J.	gestorben										
2	H, Paula	mit 64 J.	gestorben										
3	S, Anna	79	nicht zur Untersuchung bereit										langj. Gallenlän, Kolik.
4	K, Teres	mit 83 J.	gestorben										
5	Z, Max	mit 62 J.	gestorben										
F ₁ -Generation													
1	K, Xaver	gefallen											
2	K,	als Säugling	gestorben										
3	K, Josef	66	581	181	166	99	60	67	195	368			
4	K, Alois	mit 64 J.	gestorben										
5	K, Paula	64	557	169	141	102	72	39	212	368	180/100		Diabetes, Durchbl. Stör. Cerebralsklerose?
6	n. Therapie												
7	K,	als Säugling	gestorben										
8	K,	als Säugling	gestorben										
9	K, Anna	60	501	82	173	125	72	48	185	284	125/90		Durchbl. Stör, Leb. 2QF
10	K, Gebh.	59	800	183	283	197	70	68	220	464			Werte v. 1955
11	K, Maria	55	942	278	288	184	64	104	290	585			
12	K, Anton (1956)	53	2811	1191	735	499	68	236	503	1860	135/80		multiple Xanthome, Oberbauchkoliken, koronare Durchbl. Stör. Leber 1QF
13	n. Therapie (1958)		591	109	196	127	65	69	222	332			
14	R, Klara	50	1446	560	403	261	65	142	350	960	130/85		mult. Xanth, Xanthelasm. Leber 3QF, Gallenleid. pectang. Beschwerden
15	S, Elis. (1955)	46	2365	1246	484	293	61	191	508	1760	120/90		multiple Xanthome, Oberbauchkoliken, koronare Durchbl. Stör. Leber 1QF
16	n. Therapie (1959)		605	114	205	120	59	85	240	343			
F ₂ -Generation													
1	K, Alfred	lebt im Ausland											
2	K, Alois	26	322	48	104	74	71	30	140	185	130/90		Oberb. Beschw, Leb. 1qf
3	K, Sylv.	mit 26 Jahren	gestorben										Kolik vor 3 Jahren
4	K, Rich.	lebt im Ausland											
5	K, Vroni	15	608	117	194	136	70	58	238	357	120/85		
6	R, Englb.	15	366	31	129	92	71	37	168	197	110/75		Leb. 1QF, Druck i. Oberb.
7	S, Wolf.	17	513	110	163	120	74	43	183	306	115/75		schwaches Herz
8	1955:		598	135	212	161	76	51	157	348			nicht nüchtern!

Erklärung der Abkürzungen s. Seite 13

Tab. 2

P-Generation												
Nr	Name	Alt	GesL	NF	Cholesterin			Pho	EstF	RR		
					ges	est	% fr					
1	S, Franz	mit 82 Jahren gestorben										
2	S, Maria	81	752	<u>287</u>	192	135	70	57	210	<u>510</u>	225/100	Ang. pect., Oberb. Beschw. Durchbl. - Stör. Ödeme
3	R, Fritz	mit 76 J. gestorben										
4	R, Karl	79	323	74	92	70	64	28	133	199	155/85	Durchbl. Stör. Leb 2QF, Koliken
F ₁ -Generation												
1	S, Wilh.	als Säugling gestorben										
2	S, Maria	mit 3 J. gestorben										
3	M, Emmi	57	582	110	193	133	69	60	223	339	155/90	Durchbl. Stör. Arcus sen.
4	S, Anne	als Säugling gestorben										
5	D, Maria	54	530	78	187	128	69	59	207	294	135/80	Durchbl. Stör. Leber 2QF
6	S, Franz	53	<u>1595</u>	<u>709</u>	<u>371</u>	258	70	113	<u>392</u>	<u>1130</u>	140/90	Coronarskler. Leb 2QF verfett, unkl. Bauchschmerzen
7	S, Max	als Säugling gestorben										
8	B, Lydia	51	540	164	155	106	68	49	173	344	135/80	Durchbl. Stör. Leber 3QF, Ödeme
9	S, Anna	mit 21 J. gestorben										
10	S, Gebh.	gefallen										
11	S, Karl	verunglückt										
12	S, Alfred	41	613	142	175	118	68	57	246	<u>380</u>	115/75	Durchbl. Stör., L2QF
F ₂ -Generation												
1	M, Ferd.	30	443	73	150	104	70	46	173	252	120/80	Oberb. Beschwerd. Leber 1QF
2	D, Bruno	21	410	62	143	108	75	35	150	231	115/75	
3	D, Dieter	20	482	113	136	103	76	33	185	302	115/70	
4	D, Margot	19	427	73	141	100	71	41	168	246	120/80	
5	D, Birgit	18	674	<u>241</u>	163	117	72	46	223	<u>458</u>		
6	D, Arno	15	366	78	107	80	75	29	148	224	105/70	
7	B, Walter	13	307	114	67	41	61	26	117	212	115/75	
8	B, Günter	11	355	141	97	73	75	24	140	225	100/50	
9	S, Doris	11	531	98	171	120	70	51	210	310	85/50	
10	S, Manfr.	9	400	126	104	63	61	41	150	260	80/45	
11	S, Claud.	4									70/40	

Erklärung der Abkürzungen s. Seite 13

Tab. 3

P-Generation												
Nr	Name	Alt	GesL	NF	Cholesterin ges est % fr				Pho	EstF	RR	
1	F,Hermann	mit	85 J.	gestorben								
2	F,Sofie	mit	66 J.	gestorben								
3	B,Johannes	mit	72 J.	gestorben								
4	B,Pauline	mit	53 J.	gestorben								
F ₁ -Generation												
1	F,Marie	64	518	150	166	122	73	44	135	320	185/115	Durchbl.Stör
2	F,Ernst	60	<u>1305</u>	<u>665</u>	<u>246</u>	165	67	81	<u>332</u>	<u>980</u>		
3	F,Immanuel	55	<u>1746</u>	<u>1100</u>	229	136	60	93	<u>388</u>	<u>1425</u>		
4	F,Maria	56	744	<u>287</u>	182	128	70	54	220	<u>510</u>	150/90	
5	B,Richard	nicht zur Untersuchung bereit										
F ₂ -Generation												
1	P,Lydia	30	<u>1538</u>	<u>1078</u>	183	118	64	65	232	<u>1300</u>	125/85	Kolik.in der Gravidität Psoriasis
2	S,Berta	30	<u>2121</u>	<u>1542</u>	<u>243</u>	140	58	103	<u>282</u>	<u>1810</u>		
3	F,Karl	28	998	<u>476</u>	221	149	67	72	237	<u>720</u>		
4	F,Martha	25	674	<u>230</u>	161	118	73	43	238	<u>456</u>		
5	F,Emma	17	556	188	139	94	68	45	195	<u>371</u>		
6	R,Erika	nicht zur Untersuchung bereit										
F ₃ -Generation												
1	P,Rudi	2										

Erklärung der Abkürzungen:

Alt = Alter

GesL = Gesamt-Lipoide

NF = Neutralfette

ges = gesamt

est = verestert

fr = frei

Pho = Phospholipoide

EstF = veresterte Fettsäuren

Einige der Patienten mit essentieller Hyperlipämie wurden klinisch durchuntersucht. Von ihnen soll ein Auszug aus dem Krankenblatt wiedergegeben werden.

1) Der Patient K., Anton, Familie K. F₁/11

Am 7.1.58 wurde Herr Anton K. in der Inneren Klinik Berg in Stuttgart aufgenommen.

Anamnese: Als Kind Rachitis. 1925 Appendektomie. Im Krieg Blasenpunktion. 1943 wegen Herzbeschwerden vorzeitig aus der Wehrmacht entlassen. 1947 8 Tg. Gelbsucht mit kolikartigen Schmerzen im Oberbauch. Vor 6-8 Jahren erstmals richtige Gallenkoliken. Immer wieder einmal Kolik besonders nach Diätfehlern. Seit 3/4 Jahren keine Kolik mehr. Auch Herzbeschwerden eher besser, gelegentlich Klopfen und Stechen.

Jetztige Anamnese: Seit 1945 (also im Alter von 39 Jahren) beobachtete der Patient Auftreten von gelblichen Knoten am Ellbogen, Gesäß, Händen, Knien und Ohren. Allmähliche Zunahme. Er war deswegen zuerst in Tübingen, dann in Marburg in stationärer Behandlung (1950, 1952, 1954). Nach einer ACTH-Kur vorübergehende Besserung. Auch nach Heparin Besserung. Seither auch strenge fettarme Diät mit Sonnenblumenölsatz.

Befund: 52 jähr. Patient in gutem Ernährungs- und Allgemeinzustand. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Keine Cyanose, keine Dyspnoe, keine Ödeme, kein Icterus. Kein Dermographismus.

Kopf: Kein Druck- oder Klopfschmerz am knöchernen Schädel. NAP frei. Pupillen gleich weit und rund, reagieren prompt auf Licht und Convergenz. Zunge feucht, nicht belegt. Oberkieferprothese. Rachen o.B. Keine Lymphknotenschwellung, keine Struma.

Thorax: Kräftig gewölbt und seitengleich beatmet. Herzgrenze gering nach links verbreitert. P2 lauter als A2. Keine Geräusche. Aktion regelmäßig.

Abdomen: Leib weich. Leber um 3 QF vergrößert, weich, runder Rand, glatte Oberfläche. Milz nicht palpabel. Bruchpforten geschlossen. Nierenlager frei. Reizlose eingezogene Narbe über der Blase, reizlose Appendektomienarbe.

Extremitäten: frei beweglich. Fußpulse rechts schlechter als links.

ZNS: gut auslösbare seitengleiche Reflexe.

Xanthome: Am rechten und linken Ohr haselnußgroß. An der Beugeseite der linken Hand bis zum Mittelglied, an der Streckseite am 4. und 5. Finger. An der Beugeseite der rechten Hand bis zur Handfläche, an der Streckseite ebenfalls am 4. und 5. Finger. Beiderseits am Ellbogen, am Gesäß, an beiden Knien (z.T. oberflächlich, z.T. subkutan), an der rechten Schienbeinkante und an beiden Fersen.

Befunde des Patienten K., Anton F₁/11

BSG n. Westergren	16/34 mm	
Blutdruck	135/85	
Weltmann	0,4 ‰	
Takata	100 mg%	
Thymol	2 E	
Bromsulfalein	17 %	
Bilirubin im Serum	0,4 mg%	
Diastase im Urin	32 WE	
Diastase im Serum	32 WE	
Elektrophorese		
Albumin	38,9 %	(46-66%)
alpha ₁ -Globulin	5,5 %	(3-8 %)
alpha ₂ -Globulin	11,4 %	(5-11%)
beta-Globulin	19,5 %	(8-15%)
gamma-Globulin	24,7 %	(13-25%)
Blutbild unauffällig		
Gerinnungsstatus		
Retraktionszeit	25'	(ca. 20')
Heparintoleranztest	2'30"	(2' 15"-45")
Quick	100 %	(80-100%)
Faktor V	100 %	(100 %)
Faktor VII	100 %	(100 %)
Thrombinzeit	12,3"	(12")
Prothrombin	100 %	(100 %)
Prothrombinverbrauchstest	98 %	(100%)
ges. Antithrombin	93 %	(90-100%)

Antithrombin II	100 %	(100 %)
Antithrombin III	106 %	(100 %)
Profibrinolysin	2'15"	(2')
Antifibrinolysin	6'20"	(3'45")
Lee White (Spontangerinnung)	4'42"	(5')

EKG: Pathologischer Linkstyp mit Wilson-Block

Leber 2 QF

Kirschgroßer Solitärstein der Gallenblase

Augenhintergrund: Mäßiggradige Sklerose der Choriokapillaris

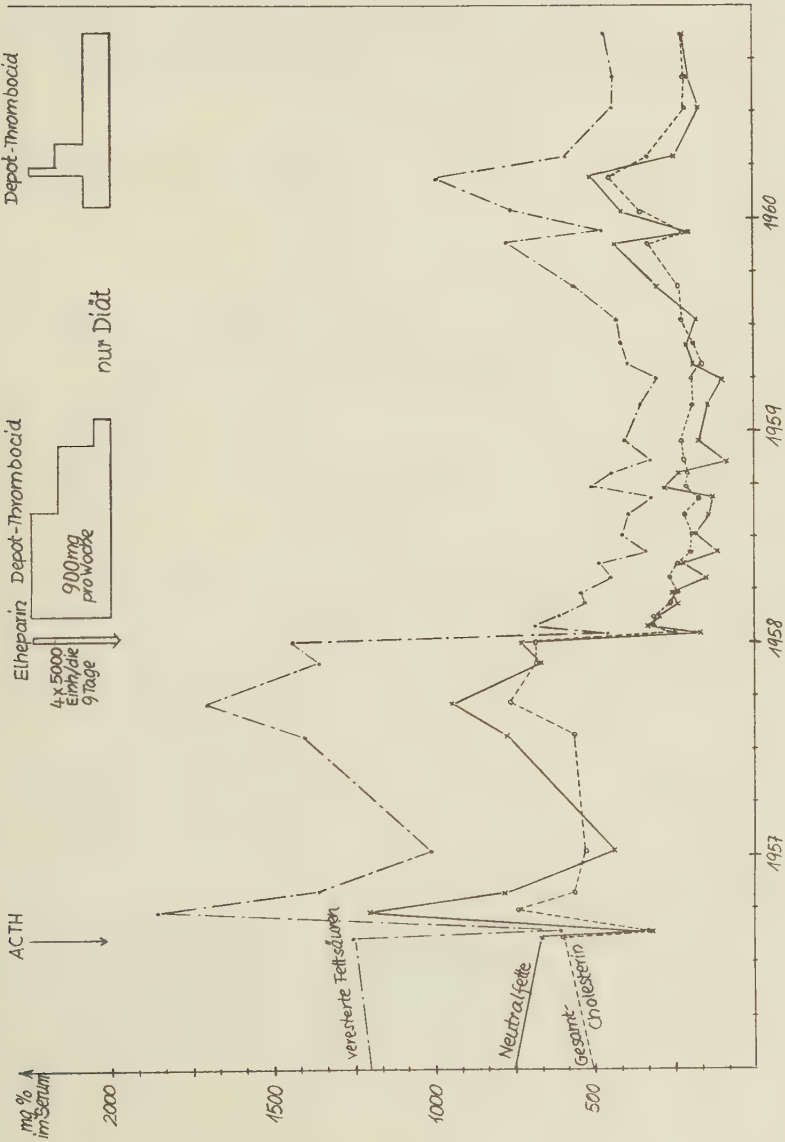
Abb. 4

Mögliche Genkombinationen und Verhältnisse bei dominantem Erbgang

	homozygot gesund	:	homozygot krank	:	heterozygot krank	
<u>Schema 1:</u>						
P-Generation	xx		oo			
F ₁ -Generation	xo xo xo xo	0	:	0	:	4
<u>Schema 2:</u>						
P-Generation	xo		xo			
F ₁ -Generation	oo xx xo xo	1	:	1	:	2
<u>Schema 3:</u>						
P-Generation	xx		xo			
F ₁ -Generation	xx xx xo xo	0	:	2	:	2
<u>Schema 4:</u>						
P-Generation	xo		oo			
F ₁ -Generation	oo oo xo xo	2	:	0	:	2

Abb. 5

Verhalten der Blutlipidwerte des Patienten K., Anton bei wechselnder Therapie



2) Die Patientin S., Elisabeth Familie K. F₁/13

Im 40. Lebensjahr traten Xanthome auf; zuerst an den Ellenbogen, dann am Gesäß, an den Handinnenflächen, am linken Knie und auf dem Rücken. Es bestanden gelegentlich Schmerzen im rechten Oberbauch, die in den Rücken zogen, starkes Herzklopfen und unregelmäßiger Puls. Bei körperlicher Anstrengung trat Atemnot auf.

Befunde:

BSG n. Westergren	32/59 mm	
Blutdruck	150/90	
Takata	100 %	
Thymol	4,6 E	
Bromsulfalein	0,52 mg%	
Bilirubin	0,3 mg%	
Elektrophorese: Gesamteiweiß	8,0 g%	
Albumin	47,0 %	(46-66 %)
alpha ₁ -Globulin	4,0 %	(3-8 %)
alpha ₂ -Globulin	11,9 %	(5-11 %)
beta-Globulin	14,8 %	(8-15 %)
gamma-Globulin	22,3 %	(13-25 %)

EKG: Linkstyp, vielleicht geringe koronare Mangel durchblutung

Traubenzuckerbelastung n. Staub-Traugott gering pathologisch verändert.

Gallenblase gut gefüllt, kein Anhalt für Steine

Lipoidwerte während der Therapie mit Depot-Thrombocid (2-3x 300mg/Woche):

		8.4.59	12.6.59	6.8.59
Gesamtlipide	(600-1000 mg%)	1684 mg%	612 mg%	552 mg%
Neutralfette	(bis 150 mg%)	545 mg%	93 mg%	66 mg%
Gesamtcholesterin	(160-220 mg%)	520 mg%	200 mg%	175 mg%
Verestertes Cholesterin		347 mg%	142 mg%	125 mg%
Cholesterin-Ester-Quotient (60-75%)		67 %	71 %	71 %
freies Cholesterin		173 mg%	58 mg%	50 mg%
Phospholipide	(180-250 mg%)	437 mg%	262 mg%	268 mg%
veresterte Fettsäuren (250-350 mg%)		1062 mg%	350 mg%	315 mg%

3) Der Patient S., Franz, Familie S. F₁/6

Am 9.1.59 wurde Herr Franz S. wegen Herzbeschwerden in der inneren Abteilung des Elisabethen-Krankenhauses Ravensburg aufgenommen.

Anamnese: Früher nie ernstlich krank gewesen. Vor zwei Jahren wegen Herzbeschwerden und Schwindelanfällen in Form von Schwarzwerden vor den Augen vier Wochen stationär mit Strophantin behandelt. Nach der damaligen Behandlung vorübergehende Besserung. Seit einem Jahr in vermehrtem Maße wieder Kurzlufchtigkeit, Druck auf der Brust. Hin und wieder Anfälle von nächtlicher Atemnot. Bereits vom Hausarzt wurde eine lipämische Verfärbung des Serums festgestellt.

Befund:

53-jähriger plethorischer Patient in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Erhebliche allgemeine Adipositas. Deutliche Lippencyanose. Mäßige Dyspnoe. Puls langsam, gut gefüllt. Keine Oedeme. Kein Ascites. Keine Anämie, kein Ikterus.

Kopf: Schädel nicht klopf- Nervenaustrittspunkte nicht druckschmerzhaft. Pupillen gleich weit, reagieren auf Licht und Convergenz. Gebiß lückenhaft, erhebliche Parodontose. Zunge feucht, mäßig grau-weißlich belegt. Rachen etwas gerötet. Tonsillen etwas zerklüftet. Am linken unteren medialen Tonsillarrand findet sich ein stecknadelkopfgroßes Xanthom. Hals: Keine Struma. Keine vergrößerten Lymphknoten.

Thorax: fassförmig. Atmung seitengleich. Lunge: Grenzen etwas hochgedrängt, um knapp 3 QF atemverschieblich. Über beiden Unterfeldern Entfaltungsknistern. Links basal mittelblasige, nicht klingende RG. Herz: Aktion regelmäßig, linke Grenze in der linken Medioclavicularlinie. Rechte Grenze am Sternalrand. 1. Ton etwas leise. 2. Herzton über der Pulmonalis akzentuiert. Keine Geräusche.

Abdomen: Adipöse Bauchdecken. Die Leber überragt um gut 2 QF den unteren Rippenrand und erscheint in der Konsistenz geringgradig vermehrt. Milz nicht sicher palpabel. Keine Resistenzen. Nierenlager frei. Hoden dem Alter entsprechend unauffällig.

Extremitäten: frei beweglich. Geringe Varicosis an beiden Unterschenkeln. Die Art. dors. pedis ist beiderseits palpabel. Die Art. tibialis posterior ist nicht sicher zu tasten.

ZNS: o.B.

Nachdem der Patient am 12.2.59 entlassen worden war, wurde er am 27.7.59 bei praktisch unverändertem Befund erneut stationär untersucht, weil er in der Zwischenzeit dauernd über Bauchschmerzen zu klagen hatte, vor allem im Unterbauch, die unabhängig vom Essen auftraten. Eine fettarme Diät wurde in der Zwischenzeit nicht eingehalten.

Befunde der beiden Krankenhausaufenthalte

	vom 9.1.-12.2.59	vom 27.7.-11.8.59
BSG n. Westergren	2/4 mm	16/26 mm
Blutdruck	110/70	140/90
Weltmann' Koagulationsband	0,175 ‰	0,2 ‰
Takata	80 mg%	60 mg%
Cadmium Ø Thymol Ø		Cadmium + Thymol +
Bromthaleintest	7 ‰	10,7 ‰
Bilirubin im Serum	0,4 mg%	0,5 mg%
Blutungszeit	2 min	
Gerinnungszeit	6 min	
Prothrombin	87 ‰	
Diastase im Serum	16 WE	
Diastase im Urin	32 WE	

Bei der Staub-Traugott'schen Zuckerbelastung war die Gegenregulation gut
Frakt. Magenausheberung: subacide Werte
Lipidelektrophorese:

Alpha ₁ Fraktion	(20± 4,2%)	14,0
Beta Fraktion	(49± 10,5%)	41,0
Rest Fraktion	(31± 11,6%)	45,0
Quotient	(3-4)	6,15
Gesamtlipide		4215 mg%

nach 3 Wochen fettarmer Diät: n. 10 Tg. fettarmer Diät

Gesamtlipoide	(600-1000mg%)	923 mg%	1595 mg%
Neutralfette	(bis 150 mg%)	264 mg%	709 mg%
Gesamtcholesterin	(160-220 mg%)	294 mg%	371 mg%
Verestertes Cholesterin		182 mg%	258 mg%
Cholesterin-Ester-Quotient (60-75%)		73 %	70 %
freies Cholesterin		67 mg%	113 mg%
Phospholipoide	(180-250 mg%)	255 mg%	392 mg%
veresterte Fettsäuren(250-350 mg%)		568 mg%	1130 mg%

EKG: Deutliche Zeichen einer Coronarsklerose,

Störung der Erregungsrückbildung, besonders
über dem linken Ventrikel

Augenhintergrundsveränderung im Sinn einer
Stauung der Venen

Laparoskopie: mäßige Fettleber

Histologie des Punktes: deutliche Verfettung

der Leber mit Einzelzellnekrosen, leichter

Siderose und mäßiger fleckförmiger Verstärkung des
Gitterfasengerüstes. Keine Cirrhose.

Untersuchungen zur Heredität

Adlersberg (1) beobachtete Familien, in denen sowohl essentielle Hyperlipämie als auch essentielle Hypercholesterinämie vorkamen; er schloß auf eine enge Verbindung beider Stoffwechselanomalien, und sprach die Vermutung aus, daß essentielle Hyperlipämie und essentielle Hypercholesterinämie in gleicher Weise dominant mit inkompletter Penetranz vererbt werden. Für die essentielle Hypercholesterinämie nehmen die meisten Autoren einen dominanten Erbgang an, Wilkinson und Mitarb. (28) fordern für sie einen inkomplett dominanten Erbgang, d.h. der homozygot Belastete zeigt als Phänotypus Hypercholesterinämie mit Xanthomatose, die heterozygote Genkombination bewirkt nur eine Hypercholesterinämie ohne Xanthomatose, einen nor-

malen Cholesterinspiegel zeigt nur der homozygot Gesunde. Schettler und Mitarbeiter fanden, daß der inkomplett dominante Erbgang unregelmäßig sein kann, d.h. eine Generation überspringen kann, in der weder eine Hypercholesterinämie noch eine Xanthomatose nachweisbar sind. Für die essentielle Hyperlipämie ist ein bestimmter Erbmodus bisher nicht erwiesen. Nachdem Schettler und Mitarbeiter (21) in einer Familie drei Geschwister mit essentieller Hyperlipämie gefunden hatten, in einer anderen Familie sogar die Erkrankung bei einem eineiigen Zwillingsspaar nachweisen konnten, wurde mir die Aufgabe gestellt, diese beiden Familien sowie eine weitere näher durchzuuntersuchen, um eventuell Anhaltspunkte für den Vererbungsmodus der essentiellen Hyperlipämie zu finden. Über dieses offensichtlich familiäre Vorkommen der Erkrankung hinaus gibt es sicher zahlreiche sporadisch auftretende Fälle, von denen kaum zu entscheiden ist, ob es sich dabei überhaupt um eine erbbedingte oder aber um eine erworbene Krankheit handelt. Daß dem Krankheitsbild der essentiellen Hyperlipämie wahrscheinlich auch ätiologisch verschiedene Erkrankungen zugrunde liegen, wurde bereits erwähnt. Für das Auftreten der Xanthome bei bestehender Hyperlipämie werden darüberhinaus noch bestimmte Dispositionsfaktoren angenommen, wenn auch das Ausmaß der Xanthome oft in einem direkten Verhältnis zur Höhe der Blutfette steht.

Die Auswertung der Untersuchungsbefunde unter genetischen Gesichtspunkten führte zu folgenden Ergebnissen:

Die Sippe K.:

Die stationär untersuchten Patienten gehören der F_1 -Generation an. (Nr. 11 + 13) Wenn man die früh Verstorbenen unbeachtet läßt, ergibt sich in dieser Generation folgendes Bild: Von neun Mitgliedern zeigen drei (11, 12, 13) das Vollbild der essentiellen Hyperlipämie, eines (10) hat fraglich erhöhte Lipidwerte. Die bisher genannten sind die jüngsten Glieder der Generation, Xanthome und Beschwerden traten im mittleren Lebensalter auf. Drei Mitglieder erscheinen gesund, eines (4) starb nach langer "Gallenanamnese", ein anderes (5) hat auch eine Hyperlipämie, aber gleichzeitig einen schlecht einstellbaren Diabetes mellitus. Es ergibt sich also mindestens ein Verhältnis von hyperlipämischen

zu gesunden Mitgliedern der Generation von 4 : 5.

In der P-Generation erscheint eine Belastung von Nr. 1 möglich, da Eltern und Geschwister einschließlich deren Sippen auffällige Beschwerden aufweisen. Nr. 4 war wahrscheinlich gesund.

Nimmt man an, P/1 sei heterozygot krank, P/4 homozygot gesund gewesen, so wäre bei dominantem Erbgang (s. Abb. 4) für die F_1 -Generation ein Verhältnis von 2 : 0 : 2 zu erwarten. Das entspricht gut dem gefundenen Verhältnis von krank : gesund wie 4 : 5. Dann müßten aber die an Hyperlipämie mit Xanthomen erkrankten Patienten eine heterozygote Genkombination haben; das entspräche jedoch einem dominanten, nicht einem imkomplett dominanten Erbgang. Bei letzterem müßten Nr. 11, 12, 13 homozygot krank sein. In diesem Falle aber müßten beide Eltern heterozygot krank gewesen sein, da sie auch gesunde Kinder haben. In der F_1 -Generation wäre dann ein Verhältnis von 1 : 1 : 2 zu fordern, gefunden wurde aber 5 : 3 : 1. Auch wenn man Nr. 4 und 5 als heterozygot krank annähme, käme nur ein Verhältnis von 3 : 3 : 3 zustande. Eine inkomplette Dominanz ist somit unwahrscheinlich.

Nimmt man einen rezessiven Erbgang an, so müßte bei einem Verhältnis phänotypisch krank : gesund von 4 : 5 in der F_1 -Generation ein Eltern-Teil homozygot krank, der andere heterozygot krank gewesen sein. Von den Gliedern der F_2 -Generation zeigte keines eine Hyperlipämie. Wegen der geringen Zahl der Mitglieder der F_2 -Generation ist eine weitere Beurteilung des Erbmodus der essentiellen Hyperlipämie in dieser Familie nicht möglich.

Die Sippe S.:

Außer dem Patienten $F_1/6$ zeigt kein weiteres Mitglied der Sippe eine essentielle Hyperlipämie. Lediglich P/2 und $F_2/5$ haben geringgradig erhöhte Werte. Xanthome wurden bei keinem Sippenmitglied gefunden. Bei dem Patienten S., Franz $F_1/6$ dürfte es sich wohl am ehesten um ein sporadisches, nicht familiäres Auftreten der essentiellen Hyperlipämie handeln, denn irgendein bestimmter Erbgang läßt sich aus dem Stammbaum nicht erkennen.

Die Sippe F.:

Vererbungswissenschaftlich besonders interessant sind die kranken einzigen Zwillingsgeschwestern $F_2/1$ und $F_2/2$ in dieser Sippe. Eineiige Zwillinge mit essentieller Hyperlipämie wurden unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben. Außer den beiden Zwillingsgeschwestern hat auch ihr einziger Bruder $F_2/3$ eine - allerdings weniger ausgeprägte - Hyperlipämie. Deutlich hyperlipämisch sind auch der Vater der 3 Geschwister ($F_1/2$) und dessen Bruder $F_1/3$, während die Mutter der Geschwister nur eine mäßige Hyperlipämie aufweist. Bei den Nachkommen von $F_1/3$, nämlich $F_2/4$ und $F_2/5$ findet sich keine ausgeprägte Hyperlipämie. In dieser Sippe F. ist wieder am familiären Auftreten der essentiellen Hyperlipämie nicht zu zweifeln. Da aber nur zwei Generationen erfaßt werden konnten, kann der Erbgang zwar diskutiert, aber nicht geklärt werden. Wegen der geringen Mitgliederzahl in den Generationen läßt sich auch nicht entscheiden, ob der Genotypus der Kranken homo- oder heterozygot ist. Für $F_1/2$ und $F_1/4$ und ihre Kinder käme das Vererbungsschema 2 oder 3 in Frage. Da keiner der Erkrankten Xanthome aufweist, und alle heterozygot krank sein könnten, wären sowohl eine Dominanz als auch eine inkomplette Dominanz möglich.

Zusammenfassung

Nach einem kurzen Überblick über das Krankheitsbild der essentiellen Hyperlipämie, ihrer Pathogenese, Therapie und Prognose wird über die Untersuchung von 3 Sippen berichtet, in denen die Erkrankung aufgetreten ist.

Ziel dieser Untersuchungen war es, einen Einblick in den Vererbungsmodus der Erkrankung zu gewinnen.

1) In der Sippe K. zeigen drei Geschwister das Vollbild der essentiellen Hyperlipämie. Der Erbgang ist nicht sicher zu klären. Am ehesten käme eine dominante Vererbung in Frage.

2) In der Sippe S. findet sich nur ein Mitglied mit einer essentiellen Hyperlipämie. Es wird deshalb angenommen, daß es sich in diesem Falle um ein sporadisches, nicht familiäres Vorkommen der Erkrankung handelt.

3) In der Sippe F. haben ein eineiiges Zwillingspaar und ihr Bruder eine essentielle Hyperlipämie. Eine familiäre Belastung durch die Eltern wurde nachgewiesen. Da die dritte Generation jedoch noch fehlt, ist eine genaue Klärung des Erbganges der Erkrankung nicht möglich. Am wahrscheinlichsten ist eine dominante Vererbung, wobei jedoch eine inkomplette Dominanz nicht auszuschließen ist.

Literatur

1. Adlersberg, D.: Inborn Errors of Lipid Metabolism. Arch. of Path. 60, 481 (1955) und: Genetic Aspects of Atherosclerosis. Acta genet. et statist. med. (Basel) 7, 123 (1957)
2. Albrink, M.J., E.B. Man and J.P. Peters: Relationship of Neutral Fat to Lactescence of Serum. J. clin. Invest. 34, 147 (1955)
3. Brehmer, W., und P. Lübbers: Über eine generalisierte Xanthomatose mit Knochenbefall und diffuser Plasmawucherung im Knochenmark bei essentieller Hyperlipämie. Virchows Arch. path. Anat. 318, 394 (1950)
4. Bürger, M., und O. Grütz: Über hepatosplenomegale Lipoidose mit xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut. Arch. Dermat. u. Syph. 166, 542 (1932)
5. Chapman, F.D., and T.D. Kinney: Hyperlipemia. "Idiopathic Hyperlipemia". Amer. J. Dis. Child. 62, 1014 (1941)
6. Eggstein, M.: Die Bestimmung der veresterten Fettsäuren u. der Nachweis von Sphingomyelin im Blut. Bericht der 3. Int. Konf. biochem. Probl. d. Lipide, Brüssel 1956, Konink.Vlaamse Acad.
7. Fiske, C.H., and Subbarow,,: The colorimetric determination of phosphorus. J. biol. chem. 66, 375 (1925)
8. Gadrat, J., A.D. Bazex, A. Dupré et Douste-Blazy: Xanthomes miliaires et très forte hyperlipidémie. Bull. Soc. franc. dermat. syph. 59, 359 (1952)
9. Harslöf, E.: Idiopathic Familiae Hyperlipemia Attended with Hepato-Splenomegaly. Acta med. Scand. (Stockh.) 130, 140 (1948)
10. Havel, R.J.: Evidence for the Participation of Lipase in the Transport of Chylomicrons. Ber. d. 3. Inst. Konf. biochem. Probl. d. Lipide, Brüssel 1956, Koninklijke Vlaamse Academie van Belgie
11. Holt, L.E., F.X. Aylward and H.G. Timbres: Idiopathic Familial Lipemia Johns Hopkins Hosp. 64, 279 (1939)
12. Klastskin, G., and M. Gordon: Relationship Between Relapsing Pancreatitis and Essential Hyperlipemia. Amer. J. Med. 12, 3 (1952)
13. Lever, W.F., P.A.J. Smith and N.A. Hurley: Idiopathic Hyperlipemia and Primary Hypercholesteremic Xanthomatosis. I. Clinical Data and Analysis of the Plasma Lipids. J. Invest. Dermat. 22, 33 (1954)
14. Levy, B.M.: Idiopathic Lipemia. J. Pediatr. 29, 367 (1946)

15. Malmros, H., B. Swahn and E. Truedsson: Essential Hyperlipemia. *Acta med. Scand.* (Stockh.) 149, 91 (1954)
16. Pflieger, L., und H. Tirscheck: Xanthomatose bei idiopathischer Hyperlipämie und Pankreatitis. *Wien. klin. Wschr.* 68, 435 (1956)
17. Poulsen, H.M.: Familial Lipaemia. A New Form of Lipoidosis Showing Increase in Neutral Fats Combined with Attacks of Acute Pancreatitis. *Acta med. Scand.* (Stockh.) 138, 413 (1950)
18. Schettler, G.: Lipidosen. In: *Handb. d. inn. Med.* VII/2, 680 (1955)
19. Schettler, G.: Die Rolle der Blutfaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose. *Verh. d. Dtsch. Ges. f. Path.* 41, 41, (1958)
20. Schettler, G.: Erbliche Störungen des Fettstoffwechsels. *Verh. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med.* 64, 287 (1958)
21. Schettler, G., M. Eggstein und H. Jobst: Die essentielle Hyperlipämie. *Dtsch. med. Wschr.* 83, 1 (1958)
22. Schoenheimer, R., and W.M. Sperry: Mikromethod for Determination of Free and Combined Cholesterol. *J. Biol. Chem.* 106, 745 (1934) und 110, 655 (1935)
23. Schrade, W.G. Becker und E. Böhle: Das Krankheitsbild der idiopathischen Hyperlipidämie. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* 201, 344 (1954)
24. Soffer, A., and M. Murray: Prolonged Observations of the Cardiovascular Status in Essential Hyperlipemia. *Circulation* 10, 255 (1954)
25. Soffer, A., and M. Murray: Relationship of Essential Hyperlipemia to Premature Atherosclerosis, *Circulation* 10, 611 (1954)
26. Sohar, E., M.C. Rosenthal and D. Adelsberg: *Circulation* 14, 479 (1956)
27. Thannhauser, S.J.: Lipidoses, Diseases of the Cellular Lipid Metabolism, edited by H. A. Christian, Ed.2, New York, Oxford Univers. Press (1950)
28. Wilkinson, C.F. jr., E.A. Hand, M.T. Fliegelman: Essential Familial Hypercholesterolemia. *Annals Int. Med.* 29, 871 (1948)
29. Zöllner, N.: Die angeborenen hereditären Störungen im Stoffwechsel der Fette. *Mod. Probl. d. Pädiatr.* 3, 378 (1958)

Lebenslauf

Am 1.12.1934 wurde ich, Manfred Müller-Kluge, als dritter Sohn des Kaufmanns Adolf Müller und seiner Ehefrau Henriette, geb. Kolkmann, in Sibolga auf Sumatra geboren. 1938 kehrte meine Familie nach Deutschland zurück und wohnte in Wuppertal-Barmen. Dort trat ich 1941 in die Volksschule ein. Ab 1943 besuchte ich die Volksschule in Gotenhafen-Adlerhorst, wohin die Familie inzwischen übergesiedelt war. Im Januar 1945 floh meine Mutter mit uns Kindern. Beim Untergang des Flüchtlings-schiffes "Wilhelm Gustloff" waren wir unter den wenigen Überlebenden. Nach kurzen Volksschulbesuchen in Leipzig-Markkleeberg und wieder Wuppertal-Barmen wurde ich 1946 in das humanistische Gymnasium in Wuppertal-Barmen aufgenommen. Von 1948 bis 1955 besuchte ich das Eberhard-Ludwigs-Gymnasium in Stuttgart. Die Reifeprüfung legte ich 1955 am Evang.theol. Seminar Blaubeuren ab. Im Sommersemester 1955 begann ich das Studium der Medizin und evang. Theologie in Bonn. Ich studierte danach in Erlangen, Wien, Freiburg und Heidelberg, ab dem dritten Semester nur noch Medizin. Die ärztliche Vorprüfung legte ich 1958 in Erlangen ab, das Staatsexamen 1961 in Heidelberg. Im September 1959 heiratete ich Gerlind Kluge. Seit September 1960 führen wir durch Namensänderung den Familiennamen Müller-Kluge. Im November 1960 wurde unser erstes Kind geboren.

Heidelberg, im August 1961

Gesamtherstellung: Paul Jllg, Photo-Offsetdruck, Stuttgart